

Metode pripreme endometrija za transfer krioprezerviranih embrija

Nikšić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:326986>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Nikšić

**Metode pripreme endometrija za transfer
krioprezerviranih embrija**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom dr.sc. Ivana Bolanče i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ET	embriotransfer
FET	engl. <i>frozen embryo transfer</i>
FSH	folikulostimulirajući hormon
hCG	humani korionski gonadotropin
HRT	engl. <i>hormone replacement therapy</i>
ICSI	intracitoplazmatska injekcija spermija
IVF	engl. <i>in vitro fertilization</i>
LH	luteinizirajući hormon
mNC-FET	engl. <i>modified natural cycle frozen embryo transfer</i>
MPO	medicinski pomognuta oplodnja
NC-FET	engl. <i>natural cycle frozen embryo transfer</i>
PC-FET	engl. <i>programmed cycle frozen embryo transfer</i>
PCOS	sindrom policističnih jajnika
VEGF	engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. MEDICINSKI POMOĞNUTA OPLOĐNJA U HRVATSKOJ.....	4
3. ENDOMETRIJ I IMPLANTACIJSKI “PROZOR”	6
4. KOMPLIKACIJE KRIOEMBRIOTRANSFERA (FET-a).....	8
5. PRIROĐNI CIKLUS	9
6. HRT CIKLUS	12
7. STIMULIRANI CIKLUS	18
8. ZAKLJUČAK.....	20
9. ZAHVALE.....	21
10. LITERATURA	22
11. ŽIVOTOPIS	32

SAŽETAK

Metode pripreme endometrija za transfer krioprezerviranih embrija

Petra Nikšić

Krioembriotransfer (FET) je danas sve češća metoda medicinski pomognute oplodnje kojom se prethodno kriopohranjen zametak prenosi u maternicu s ciljem liječenja neplodnosti. Za svaki prijenos zamrznutog zametka i postizanje njegove implantacije potrebno je pripremiti endometrij. Uspješnost same metode najviše ovisi o receptivnosti endometrija te o usklađenosti receptivnosti endometrija s fazom razvoja u kojoj je zametak krioprezerviran. Danas postoji nekoliko metoda pripreme endometrija: prirodni ciklus, modificirani prirodni ciklus s hCG primjenom, HRT (umjetni) ciklus te stimulirani ciklus. Prirodni i modificirani prirodni ciklus se provode kod žena s redovitim menstrualnim ciklusom te se transfer zametka odvija u skladu s njim. HRT ciklus koristi egzogenu suplementaciju hormona estrogena i progesterona čime simulira fiziološki ciklus. Za razliku od prirodnog i stimuliranog ciklusa, nedostatak ove metode je izostanak formiranja žutog tijela potrebnog za prilagodbu na kardiovaskularne promjene tijekom rane trudnoće. Zbog navedenog je uočena povećana učestalost hipertenzivnih poremećaja i komplikacija u trudnoći poput preeklampsije i makrosomije. Stimulirani ciklus je metoda izbora kod anovulatornih žena te se za indukciju ovulacije najčešće koriste klomifen citrat, letrozol ili niske doze FSH. Prema dosadašnjim studijama nije dokazana veća učinkovitost određene metode u odnosu na druge po pitanju uspješnosti implantacije zametka i ishoda trudnoće. Ipak, individualizirani pristup u pripremi endometrija omogućava prilagodbu terapije specifičnim potrebama svake pacijentice, uzimajući u obzir njezine jedinstvene karakteristike i čimbenike rizika. Time se povećavaju šanse za uspješan ishod trudnoće, no važno je provesti dodatna istraživanja kako bi se identificirali najbolji protokoli i strategije u ovom procesu.

Ključne riječi: FET, priprema endometrija, prirodni i HRT ciklus, hipertenzivni poremećaji

SUMMARY

Methods of endometrial preparation for transfer of cryopreserved embryos

Petra Nikšić

Frozen embryo transfer (FET) is an increasingly common method of medically assisted reproduction in which a previously cryopreserved embryo is transferred to the uterus to treat infertility. Preparing the endometrium is necessary for each frozen embryo transfer and achieving its implantation. The success of this method largely depends on the receptivity of the endometrium and the synchronization of the endometrial receptivity with the developmental stage at which the embryo was cryopreserved. Today, there are several methods for preparing the endometrium: the natural cycle, the modified natural cycle with hCG administration, the HRT (artificial) cycle and the stimulated cycle. The natural and modified natural cycles are carried out in women with regular menstrual cycles, with the embryo transfer taking place in alignment with their cycles. The HRT cycle uses exogenous hormone supplementation of estrogen and progesterone to simulate a physiological cycle. Unlike the natural and stimulated cycles, a disadvantage of this method is the absence of corpus luteum formation, which is necessary for adaptation to cardiovascular changes during early pregnancy. As a result, an increased incidence of hypertensive disorders and pregnancy complications such as preeclampsia and macrosomia has been observed. The stimulated cycle is the method of choice for anovulatory women, and ovulation is most often induced using clomiphene citrate, letrozole, or low doses of FSH. According to current studies, no particular method has proven to be more effective than others regarding embryo implantation success and pregnancy outcomes. However, an individualized approach to endometrial preparation allows for therapy to be personalized to the specific needs of each patient, considering their unique characteristics and risk factors. This increases the chances of a successful pregnancy outcome, still additional research is essential to identify the best protocols and strategies in this process.

Keywords: FET, endometrial preparation, natural and HRT cycle, hypertensive disorders

1. UVOD

Medicinski pomognuta oplodnja (MPO) obuhvaća biomedicinske metode koje se koriste u svrhu postizanja trudnoće kod neplodnosti jednog ili oba partnera. Primjena znanstveno dokazanih kliničkih i laboratorijskih tehnika omogućava ekstrakciju i izolaciju jajne stanice te kasnije njeno spajanje s muškom spolnom stanicom s ciljem ostvarivanja trudnoće. Standardni postupci MPO-e su: izvantjelesna oplodnja (IVF), intracitoplazmatska injekcija spermija (ICSI), darivanje jajnih stanica, kultivacija spolnih stanica i zametaka u *in vitro* uvjetima, zamrzavanje zametaka, jajne stanice ili tkiva jajnika te prijenos zametaka u maternicu (ET). Metodama medicinski pomognute oplodnje liječi se preko 70% svih uzroka neplodnosti, a danas se uglavnom koriste nakon što se ostale metode liječenja neplodnosti pokažu neučinkovitima. (1,2)

Krioembriotransfer (FET) je postupak medicinski pomognute oplodnje u kojem se ranije kriopohranjeni zametci odmrzavaju i vraćaju u maternicu. Embriotransfer se može napraviti nakon IVF-a i bez krioprezervacije tj. metodom svježeg prijenosa zametka. U slučaju odustajanja od svježeg transfera, sve stvorene zametke u IVF kulturi moguće je zamrznuti i pohraniti za kasnije korištenje. Zamrzavanje tj. krioprezervacija je vrlo uspješna metoda pohrane IVF-om dobivenih zametaka u njihovim različitim fazama razvoja. Postoje tri razvojne faze u kojima zametak može biti pohranjen, a to su: pronuklearna faza (1. dan), faza brazdanja (2. do 3. dan) te faza blastociste (5. dan). Postupak zamrzavanja i odmrzavanja je strogo kontroliran, kako ne bi došlo do oštećenja ili gubitka embrija. Krioprezervirani embriji čuvaju se u posebnim laboratorijskim posudama, smješteni u tekućem dušiku. Također, za svaki je embrij potrebno zapisati njegovo podrijetlo, razvojnu fazu u kojoj je pohranjen te

datum i vrijeme zamrzavanja. Napredak u krioprotektantima i tehnikama krioprezervacije omogućava bolju protekciju i preživljenje zametaka kao i značajnije očuvanje plodnosti žena. (1) Tehnike koje se danas koriste su sporo zamrzavanje (engl. *slow freezing*) te vitrifikacija tj. ultrabrzo zamrzavanje. Vitifikacija se, kao metoda prelaska zametaka u čvrsto stanje bez štetnog formiranja kristalića leda, pokazala boljom metodom s većom stopom preživljenja nakon odmrzavanja zametka u odnosu na sporo zamrzavanje. (3,4)

Indikacije za korištenje ove metode MPO su nemogućnost prijenosa zametaka u svježem transferu, pohranjivanje zametaka za budući transfer, omogućavanje preimplantacijske genetičke dijagnostičke obrade te pohrana zametaka prije kemoterapije ili radioterapije. Uspješnost same metode najviše ovisi o receptivnosti endometrija te o usklađenosti receptivnosti endometrija s fazom razvoja u kojoj je zametak krioprezerviran.

Priprema endometrija za transfer krioprezerviranog embrija može se odvijati na nekoliko različitih načina. Postoje prirodni ciklus, modificirani prirodni ciklus, stimulirani ciklus te umjetni tj. HRT ciklus. U modificiranom prirodnom ciklusu se primjenjuje hCG za poticanje ovulacije dok se stimulirani ciklus koristi kod anovulatornih žena gdje se ovulacija postiže primjenom klomifen citrata, letrozola ili niskih doza FSH. Za razliku od njih, HRT ciklus za pripremu endometrija koristi egzogene hormone, estrogen i progesteron, te na taj način simulira prirodni menstrualni ciklus žene. Prema dosadašnjim studijama nije dokazana veća učinkovitost određene metode u odnosu na druge s obzirom na stopu trudnoće.(5) Ipak, pripreme endometrija mogu različito utjecati na ishod trudnoće pa se kod umjetnih ciklusa FET-a javio povećan rizik za hipertenzivne poremećaje trudnoće i povećanje fetusa s obzirom na gestacijsku dob. (6,7,8,9,10) Razlog navedenog je

nedostatak funkcionalnog žutog tijela u HRT ciklusima, inače nužnog za prilagodbu organizma majke na trudnoću. (11) Bez obzira na navedene rizike, krioembriotransfer ima brojne prednosti u odnosu na prijenos svježeg zametka. Neke od njih su niža incidencija sindroma hiperstimulacije jajnika, smanjenje prijevremenog poroda te male porođajne mase djeteta. (7,8,10,12)

Iako je prijenos svježeg zametka i dalje u širokoj uporabi, zbog sve veće prevalencije FET ciklusa traje diskusija treba li se metoda zamrzavanja svih zametaka dobivenih IVF-om (engl. *freeze-all* ili *freeze-only*) uvesti u svakodnevnu praksu. Određene studije pokazale su višu stopu živorođene djece nakon krioembriotransfera u odnosu na prijenos svježeg zametka. (13) Ipak, postoje studije koje bilježe nižu kumulativnu stopu trudnoća u *freeze-only* metodama za razliku od svježeg transfera. (14) Premda su potrebne detaljnije studije, metoda *freeze-only* ima dobru prognozu u budućoj primjeni i liječenju medicinski pomognutom oplodnjom.

2. MEDICINSKI POMOGNUTA OPLODNJA U HRVATSKOJ

Početak primjene metoda medicinski pomognute oplodnje u Hrvatskoj, Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske je također počelo voditi godišnja izvješća i statističke analize o MPO aktivnostima u Hrvatskoj. Zadnje takvo objavljeno izvješće je iz 2021. godine gdje se napravila usporedba podataka iz te godine s 2020. godinom, kao i ukupna analiza primjene MPO u Hrvatskoj. Iz navedenih podataka valja istaknuti kako metoda krioembriotransfera čini 25 posto od ukupnog broja provedenih MPO postupaka, čime ova metoda zauzima 2. mjesto po učestalosti primjene. (2)

Nadalje, kroz godine je primijećen značajan porast primjene FET postupaka u Hrvatskoj, za razliku od primjene IVF i ICSI metoda. Dok je distribucija FET-a od 2013. godine do 2021. godine porasla sa 11,55% na udio od 29,03%, udio IVF i ICSI postupaka je pala sa 88,45% na 70,97%. Također je bitno napomenuti kako je i broj rođene djece iz FET postupaka svake godine u porastu te je od 2013. godine zamijećen porast udjela djece rođene pomoću FET metode od 21,05%. (2)

Budući da se u Hrvatskoj i dalje primjenjuje metoda prijenosa svježeg zametka kao i metoda prijenosa smrznutog zametka, valja istaknuti kako se 2021. godine, kao i prethodnih godina, FET metoda pokazala uspješnijom. Uspješnost metode mjerila se na temelju udjela kliničkih trudnoća po transferima, udjelu poroda po transferima te udjelu rođene djece po transferima pri čemu je FET postupak u svim navedenim kategorijama mjerenja pokazao bolje i uspješnije rezultate. (2)

Iako podatci za 2021. godinu pokazuju značajan porast u primjeni MPO metoda naspram 2020. godine, bitno je naglasiti kako je za smanjenje provedbe tih postupaka velikim dijelom odgovorna i COVID-19 pandemija te epidemiološke mjere. Ipak, bez obzira na potonje, u zadnjih 10 godina provođenja statističke analize

primijećen je veliki porast u liječenju neplodnosti postupcima medicinske oplodnje u Hrvatskoj, kao i porast broja djece rođene iz istih. Hrvatska, pa tako i medicina u Hrvatskoj, nastoji biti u korak s napretkom i novim tehnologijama u svijetu i medicini. To je posebno vidljivo u području MPO postupaka i ukupnoj uspješnosti provedbe svake od navedenih metoda. (2)

3. ENDOMETRIJ I IMPLANTACIJSKI “PROZOR”

Endometrij je sluznica maternice koja se sastoji od dva sloja: bazalnog (stratum basale) koji priliježe na miometriju te funkcionalnog (stratum functionalis), površinskog sloja koji je okrenut prema unutrašnjosti maternice. Bazalni sloj se tijekom menstrualnog ciklusa ne mijenja, već služi kao osnova za regeneraciju stanica funkcionalnog sloja endometrija nakon njegovog mjesečnog ljuštenja. Funkcionalni sloj građen je od žljezdanih i stromalnih stanica koje se mijenjaju pod utjecajem hormona estrogena i progesterona. Za promjene koje se događaju u endometriju odgovorna je i ekspresija estrogenskih i progesteronskih receptora u endometriju koja je strogo regulirana tijekom cijelog ciklusa. Nakon menstruacije, na samom početku menstrualnog ciklusa, endometrij je najtanji i debljine 1-2 mm. Žljezdano i stromalno tkivo počinje proliferirati pod utjecajem estrogena prateći promjene koje se istovremeno događaju u jajniku. Proliferativna faza endometrija završava naglim skokom luteinizirajućeg hormona (LH) kada debljina endometrija iznosi oko 12 mm. Sekretorna faza endometrija počinje nakon ovulacije i dolazi do transformacije funkcionalnog sloja u sekretorno tkivo pod utjecajem progesterona. U stromalnim stanicama počinju se stvarati vakuole ispunjene glikogenom i lipidnim kapljicama koje se zatim kreću prema lumenu žljezdanih stanica i izbacuju svoj sadržaj. Ove stanice također prolaze proces pripreme za invaziju trofoblasta pa počinju lučiti citokine i faktore rasta uz razvoj molekula stanične adhezije. Također, dolazi do proliferacije spiralnih arterija koje su odgovorne za vaskularizaciju tj. prehranu endometrija. Ova sekretorna transformacija je najizraženija 6. dana nakon ovulacije koji se podudara s predviđenim danom implantacije embrija. Kako bi nastupila implantacija, potrebno je postići sinkronizaciju receptivnosti endometrija s fazom razvoja u kojoj je zametak

pohranjen. Implantacijski prozor predstavlja najpovoljnije razdoblje za implantaciju i proteže se od 20. do 24. dana menstrualnog ciklusa tj. od 6. do 10. dana nakon ovulacije. Tijekom ovog razdoblja receptivnost maternice je maksimalna i omogućuje učvršćivanje te kasniju invaziju trofoblasta na epitelno i stromalno tkivo endometrija. Jedan od bitnih morfoloških biljega preimplantacijskog endometrija je pojava pinopoda na površini endometrija čije je stvaranje ovisno o progesteronu. (1,15)

Precizno određivanje implantacijskog prozora je iznimno važno za svaku trudnoću jer bez uspješne implantacije, dolazi do pada razine progesterona, funkcionalni sloj endometrija ulazi u drugu (kasnu) sekretornu fazu te se priprema za odbacivanje tkiva maternice. Ukoliko nastupi trudnoća, utoliko je važno održavanje endometrija budući da on predstavlja glavni izvor nutritivne tvari za plod. Trofoblasti proizvode humani korionski gonadotropin (hCG), glikoprotein koji sprječava atreziju žutog tijela i potiče ga na stvaranje progesterona. Pri kraju prvog tromjesečja posteljica preuzima funkciju žutoga tijela, počinje proizvoditi progesteron te tako nastavlja održavati stabilnost endometrija.

4. KOMPLIKACIJE KRIOEMBRIOTRANSFERA (FET-a)

Iako je krioembriotransfer danas sve više zastupljen u liječenju medicinski pomognutom oplodnjom zahvaljujući svojim brojnim prednostima, ipak postoje određene komplikacije koje su povezane s korištenjem ove metode. Naime, povećan rizik od hipertenzivnih poremećaja u trudnoći poput preeklampsije uočen je kod umjetnih ciklusa FET-a. Pretpostavlja se da je razlog navedenomu nedostatak žutog tijela koje inače normalno nastaje u trudnoći. Njegova funkcija je posebno bitna u ranoj fazi trudnoće zbog stvaranja hormona relaksina i vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. VEGF). Oni su zaslužni za relaksaciju mišića, zglobova i ligamenata tijekom početne prilagodbe organizma na trudnoću. Najbitnija zadaća relaksina i VEGF-a je relaksacija krvnih žila i regulacija krvnog tlaka uslijed fiziološkog povećanja volumena krvi u ranoj fazi trudnoće. Njihovim nedostatkom otežana je prilagodba kardiovaskularnog i bubrežnog sustava na navedene promjene u trudnoći. (11) Osim preeklampsije, u umjetnim ciklusima FET-a javlja se povećana incidencija poslijeporođajnog krvarenja, makrosomije i porođaja carskim rezom. (16) Određene studije pokazale su i veću stopu krvarenja i pobačaja u ranoj trudnoći u HRT ciklusima. (17) U odnosu na svježiji prijenos zametka, nisu uočene razlike u riziku od gestacijskog dijabetesa i prijevremenog poroda između FET-a i svježeg transfera embrija. (18)

5. PRIRODNI CIKLUS

Prirodni ciklus FET-a spada u najjednostavnije metode pripreme endometrija za transfer zametka. Jedna od najveće prednosti ove metode je praćenje fiziološkog menstrualnog ciklusa i prirodnih (endogenih) hormona žene te prijenos embrija u skladu s ciklusom. Transformacija endometrija odvija se djelovanjem endogenog estrogena u proliferacijskoj fazi te djelovanjem endogenog progesterona u sekrecijskoj fazi. Osim na endometrij, endogeni hormoni također utječu i na rast folikula te održavanje žutog tijela nakon ovulacije. Ovisno o načinu postizanja ovulacije razlikujemo "čisti" prirodni ciklus (NC-FET) sa spontanom ovulacijom te modificirani prirodni ciklus (mNC-FET) u kojem je potrebna primjena humanog korionskog gonadotropina za poticanje ovulacije. Zbog navedenog, bitno je napomenuti kako je ova vrsta pripreme endometrija primjenjiva samo kod žena s redovitim menstrualnim ciklusima i ovulacijama. Postoje i određeni nedostaci kod ovakve pripreme maternice zbog smanjene kontrole nad samim ciklusom, a time i nad cijelim protokolom. Naime, potrebne su češće kontrole liječnika kao i laboratorijsko praćenje određenih hormona u urinu i serumu. Najbolji pokazatelj točnog vremena ovulacije je porast koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) u urinu ili serumu. Osim LH skoka, potvrda ovulacije su i blago povišenje koncentracije progesterona te pad u koncentraciji estrogena koji se do tada tijekom cijele folikularne faze drastično povećavao. (19) Za postizanje LH skoka potrebna je koncentracija estradiola veća od 200 pg/mL minimalnog trajanja 50 sati. (20) Luteinizirajući hormon ima veliku ulogu u ovom dijelu ciklusa jer isključuje gene zadužene za razvoj preovulatornog folikula te uključuje gene potrebne za ovulaciju i luteinizaciju granuloznih stanica. Teško je precizno odrediti minimalnu koncentraciju

luteinizirajućeg hormona koja definira da je došlo do LH skoka, no svaki porast LH preko 180% zadnje izmjerene koncentracije smatra se LH skokom. (21) Osim navedenih promjena u koncentracijama hormona, od velike koristi za potvrdu ovulacije je i pregled endometrija te procjena rasta dominantnog folikula ultrazvukom. U prirodnom ciklusu zreli folikul u promjeru iznosi 22 do 28 milimetara, dok će u modificiranom ciklusu iznositi 16 do 18 mm. Endometrij je pravilan, ehogen i debljine 8 milimetara, a doppler ultrazvukom prikazuje se normalna prokrvljenost tkiva.

Bitna razlika između čistog i modificiranog prirodnog ciklusa je u vremenu kada nastupi ovulacija. Naime, u čistom prirodnom ciklusu nakon LH skoka do spontane ovulacije dolazi nakon 24 do 56 sati, dok se u modificiranom ciklusu ovulacija događa 36 do 48 sati nakon primjene humanog korionskog gonadotropina. (22) Razlika u vremenu ovulacije nastaje zbog različitih porasta i varijacija u koncentracijama hormona, pogotovo progesterona, a i zbog nedostatka LH skoka u modificiranom ciklusu koji u prirodnom ciklusu izaziva spontanu ovulaciju. Na temelju ovih podataka razlikuju se i njihovi implantacijski "prozori" tj. vrijeme najpogodnije za implantaciju zametka. Kod prirodnog ciklusa, sazrijevanje jajne stanice unutar folikula koordinira idealno vrijeme za implantaciju tj. priljubljivanje blastocista na endometrij. Porast estrogena stimulira proliferaciju endometrija i inducira receptore progesterona. U modificiranom ciklusu, s obzirom na kasniji nastup ovulacije, transfer embrija događa se jedan dan kasnije u odnosu na transfer u čistom prirodnom ciklusu kako bi se uskladio razvoj embrija sa željenim stadijem transformacije endometrija. (12) Iako postoje navedene razlike u ciklusima, određene studije pokazale su kako ne postoji značajna disproporcija u stopama trudnoće spomenutih protokola pripreme te se primjena humanog korionskog gonadotropina smatra potpuno sigurnim bez utjecaja na krajnji ishod trudnoće. (23)

Potreba za suplementacijom progesterona u lutealnoj fazi prirodnog ciklusa FET-a i dalje nije razjašnjena. Do danas nije postignut konsenzus o tome je li dodavanje progesterona korisno za sve pacijente podvrgnute NC-FET-u. Individualizirana suplementacija temeljena na mjerenjima progesterona oko vremena prijenosa postaje sve važnija u NC-FET ciklusima, kao i u HRT ciklusima. Retrospektivna studija pokazala je da su niske razine progesterona u serumu (<10 ng/mL), izmjerene dan prije prijenosa blastociste, bile povezane sa značajno nižom stopom živorođenih nego visoke razine progesterona u serumu. (24)

6. HRT CIKLUS

Umjetni ciklus ili HRT ciklus (engl. *hormone replacement therapy cycle*) predstavlja vrlo često korištenu metodu pripreme endometrija za transfer krioprezerviranih embrija. Bitne osobitosti ove metode su korištenje egzogenih hormona kako bi se simulirao menstrualni ciklus žene. Suplementacija estrogena utječe negativnom povratnom spregom na hipotalamo-hipofiznu os te smanjuje lučenje gonadotropina tj. foliklostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH). FSH potiče rast folikula te djeluje primarno na granulozne stanice u kojima potiče sintezu estradiola. LH potiče steroidogenezu, a djeluje na teka i granulosa stanice. Progesteron se počinje stvarati u granuloznim stanicama prilikom njihove luteinizacije pred samu ovulaciju, a taj proces se događa pod utjecajem luteinizirajućeg hormona. S druge strane, LH potiče stvaranje androgena u teka stanicama koji zatim difundiraju u granulosa stanice i aromatiziraju u estrogene. U HRT ciklusu se ovi procesi ne događaju uslijed suplementacije hormona te je najveća mana ove metode nedostatak formiranja žutog tijela. Žuto tijelo je odgovorno za stvaranje vazoaktivnih supstanci poput relaksina i vaskularnog endotelnog čimbenika rasta, a njihovim manjkom je otežana prilagodba majčinog kardiovaskularnog sustava na trudnoću. (11) Iako ova metoda sadrži određene nedostatke, bitno je istaknuti njezinu veliku popularnost među liječnicima i pacijenticama zbog jednostavnosti planiranja FET-a kao i minimalnog praćenja tijekom cijelog ciklusa. (25-30)

HRT ciklus započinje proliferacijskom fazom u kojoj pod utjecajem egzogenog estrogena dolazi do proliferacije i bolje vaskularizacije funkcionalnog sloja endometrija. (5,27) Kako bi se što bolje simulirao fiziološki menstrualni ciklus, trajanje aplikacije estrogena u pravilu iznosi 14 dana koliko iznosi i optimalno trajanje

folikularne tj. proliferacijske faze prirodnog ciklusa. Trajanje suplementacije estrogena najviše ovisi o postignutoj receptivnosti endometrija pa su određene studije pokazale mogućnost različitog trajanja uzimanja estrogena s jednako postignutom receptivnosti. (31-34) Također, fleksibilnost u trajanju primjene estrogena ne utječe značajnije na implantaciju, kliničku trudnoću, rani gubitak trudnoće, porođajnu težinu i živorođenje djeteta. Duljina suplementacije estrogenom bila je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi djeteta pri porodu, no bez utjecaja na povećanje prijevremenih poroda. (34) Provedene studije uspoređivale su primjenu estrogena u trajanju od 7 i 14 dana i pokazalo se kako nema značajne razlike u ishodu trudnoće između ova dva načina primjene. (35) S druge strane, maksimalno trajanje suplementacije estrogena i dalje nije određeno, no utvrđene su niže stope nataliteta u ciklusima čiji je period administracije estrogena bio dulji od 28 dana. Prekomjerna primjena estrogena može uzrokovati neprimjerene koncentracije estrogena u organizmu što dalje utječe na bitne faktore vezane uz trudnoću. Dolazi do poremećaja u ekspresiji receptora u endometriju, varijacija u receptivnosti endometrija te brojnih patologija maternice vezanih uz povećanu koncentraciju estrogena. Sve navedeno kao posljedicu može imati različite probleme vezano uz ishod trudnoće. (34,36)

U HRT ciklusu postoji mogućnost prijevremene ovulacije prilikom primjene egzogenog progesterona pri završavanju suplementacije estrogena. Prijevremena ovulacija uzrokuje poremećaje u endometriju i može uzrokovati prerano otvaranje implantacijskog prozora. Kako bi se takva ovulacija na vrijeme otkrila, potrebno je praćenje koncentracija progesterona prilikom njegove primjene. (37) Osim mjerenja progesterona, poželjno je i ultrazvučno praćenje pacijentice tijekom ciklusa kako bi se utvrdila debljina endometrija adekvatna za FET.

Suplementacija estrogena dostupna je u obliku prirodnih ili sintetičkih derivata, a način njihove primjene može biti vaginalni, oralni, transdermalni ili intramuskularni. (38) Estrogen je moguće primjenjivati u konstantnoj dozi ili postupnim povećanjem doze s ciljem što bolje simulacije prirodnog ciklusa (39-42). Prilikom uzimanja estrogena u stalnoj dozi preporučeno doziranje je 3 puta po 2 mg dnevno. Ovo je ujedno i protokol koji se najčešće koristi zbog svoje jednostavnosti i bolje suradljivosti pacijenata.

Administracija progesterona počinje u drugoj fazi HRT ciklusa te najviše ovisi o postignutoj debljini endometrija. U svježem prijenosu zametka, optimalna debljina endometrija pri kojoj dolazi do zastoja u rastu stope nataliteta iznosi 10 do 12 mm. Za razliku od svježeg transfera, u FET ciklusima nakon što endometrij postigne debljinu između 7 i 10 mm dolazi do stagnacije stope živorođenih (nataliteta). Povećanje stope nataliteta sa daljnjim zadebljanjem endometrija ovisi o dobi pacijentice, stadiju u kojem je embrij krioprezerviran te broju uzetih jajnih stanica. Obje od navedenih metoda povezane su s padom stope nataliteta pri debljini endometrija manjoj od 6 mm. (43) Primjenom progesterona počinje sekrecijska faza ciklusa u kojoj dolazi do transformacije funkcionalnog sloja endometrija u sekretorno tkivo. Progesteron je zbog toga odgovoran za regulaciju maksimalne receptivnosti endometrija tj. otvaranje i zatvaranje implantacijskog prozora. Za razliku od prirodnog ciklusa, u ciklusima s induciranom ovulacijom dolazi do puno bržeg i većeg porasta progesterona zbog čega se i prozor receptivnosti endometrija pomiče za 16 do 24 sata unaprijed. (44) Osim otvaranja implantacijskog prozora, progesteron je zaslužan za održavanje trudnoće i prilagodbu endometrija nakon implantacije embrija. Njegova uloga u HRT ciklusima je od iznimne važnosti zbog nedostatka žutog tijela i nemogućnosti održavanja i razvitka ploda u ranoj trudnoći. Suplementacija progesterona u ranoj

trudnoći potrebna je kao zamjena za žuto tijelo sve do razvoja posteljice i njezinog početka proizvodnje progesterona što se događa krajem prvog tromjesečja.

Određene studije pokazale su značajan porast koncentracije progesterona u serumu već u sedmom tjednu gestacije od početka primjene egzogenog progesterona što bi ukazivalo na prijenos dobivanja progesterona sa suplementacije na posteljicu. (45)

Egzogeni progesteron postoji u obliku sintetskih ili mikroniziranih derivata, a primjenjuje se vaginalno, oralno, supkutano, intramuskularno ili rektalno. (46)

Trenutno ne postoji dovoljno istraživanja i dokaza o najefikasnijem načinu suplementacije i optimalnoj dozi progesterona koja bi se trebala primjenjivati. U kliničkoj se praksi vaginalna administracija progesterona, u obliku kreme ili gela, pokazala kao najčešće korištena metoda primjene progesterona. (47) Iako postoje određene nuspojave i moguće komplikacije ovog načina aplikacije progesterona poput vaginalne iritacije, iscjotka i krvarenja, trenutno se vodi kao optimalna metoda suplementacije zbog brojnih pogodnosti. (48) Prednosti ovakvog načina primjene su jednostavnost i bezbolnost nanošenja, za razliku od intramuskularne primjene koja se pokazala izrazito bolna, nepraktična i komplicirana za korištenje. (49) Osim toga, na mjestu aplikacije injekcije progesterona moguće su različite kožne reakcije poput formiranja apscesa, hematoma, iritacije i pruritusa. (48) Vaginalna administracija progesterona se, prema određenim istraživanjima, pokazala superiornijom prema intramuskularnoj primjeni i prema broj postignutih kliničkih trudnoća. (5) Ipak, usporedba nekoliko različitih primjena progesterona, mikroniziranog vaginalnog progesterona, intramuskularnog progesterona te njihova primjena zajedno u luteinskoj fazi ciklusa dokazala je smanjenu stopu nataliteta kod samostalne primjene mikroniziranog vaginalnog progesterona. Stope trudnoće u aplikaciji intramuskularnog progesterona te zajedničkoj primjeni mikroniziranog vaginalnog te

intramuskularnog progesterona bile su bez značajnih razlika. (50). Osim prirodnog mikroniziranog progesterona, u uporabi su i sintetički derivati progesterona koji se najčešće peroralno primjenjuju. Danas najčešće korišten predstavnik sintetičkih progesterona je retroprogesteron didrogesteron. S obzirom da biološka aktivacija sintetičkih derivata najviše ovisi o unosu i načinu na koji se metaboliziraju, didrogesteron je pokazao brojne prednosti u odnosu na druge sintetičke pripravke. Metabolički je stabilniji, dobre je bioraspoloživosti te je pogodan za peroralnu primjenu s puno nižim dozama potrebnim za poticanje proliferacije endometrija. (51, 52,53) Osim toga, zbog njegove jednostavne primjene te dobrog podnošenja bez neželjenih učinaka, postignuta je i velika suradljivost u žena koje ga koriste tijekom ciklusa. U usporedbi s progesteronom, didrogesteron ima veći afinitet prema progesteronskim receptorima te nema afinitet za androgene, estrogene, glukokortikoidne ili mineralokortikoidne receptore zbog čega je i smanjena mogućnost sistemskih učinaka njegovom primjenom. (51,53) Iako se primjena didrogesterona tijekom svježeg prijenosa zametka pokazala jednako učinkovitom kao i primjena mikroniziranog vaginalnog progesterona, valjane studije o usporedbi njihove učinkovitosti u FET ciklusima još uvijek nisu dostupne. (46, 53, 54, 55) Nadalje, studija provedena s kombiniranom primjenom oralnog didrogesterona i mikroniziranog vaginalnog progesterona u HRT ciklusima rezultirala je višom stopom živorođene djece te nižom stopom pobačaja u odnosu na samostalnu primjenu mikroniziranog progesterona. (52) Osim optimalnog načina primjene progesterona, bitno je napomenuti kako još uvijek nije pronađena optimalna koncentracija progesterona za podršku žutome tijelu nakon medicinski pomognute oplodnje. Provedene studije pokazale su kako bi individualizirani pristup suplementacije na temelju mjerenja progesterona bio bolje rješenje od standardizirano postavljenih

protokola za primjenu progesterona. Različita mjerenja progesterona u različitim dijelovima luteinske faze ciklusa pokazala su povezanost loših ishoda trudnoće s izmjerenim niskim koncentracijama progesterona. (56,57,58) Razine progesterona ispod 10 ng/mL izmjerene prije planiranog krioembriotransfera pridonose nižim stopama postignutih trudnoća i živorođenja djece te višim stopama pobačaja. (59) Mjerenje koncentracije progesterona također pomaže i kod detekcije prevelikih razina progesterona koje mogu rezultirati različitim negativnim učincima organizam, kao i na sam ishod trudnoće. Suplementacija progesterona u slučaju niskih koncentracija progesterona zasad nailazi na nerazjašnjene rezultate i mogućnosti poboljšanja ishoda trudnoće. Provedenih nekoliko studija pokazale su značajne razlike u ishodu istraživanja te se i dalje ostavlja pitanje ima li svrhe primjenjivati progesteron pri njegovim izmjerenim niskim razinama u organizmu s obzirom na upitno poboljšanje u broju kliničkih trudnoća i živorođenju djece. (60-63) Za odgovor na ovo pitanje potrebno je provesti dodatna istraživanja na tu temu.

7. STIMULIRANI CIKLUS

Stimulirani ciklus je metoda krioembriotransfera u kojoj se koriste različiti agensi za indukciju ovulacije poput klomifen citrata, humanih gonadotropina ili letrozola. Njihova glavna uloga je rast i razvoj folikula s posljedičnom ovulacijom te priprema endometrija za nadolazeći transfer i implantaciju. Stimulirani ciklus FET-a je metoda izbora kod anovulatornih žena, a jedan od najčešćih uzroka anovulatorne neplodnosti je sindrom policističnih jajnika (engl. PCOS). Žene s ovim sindromom za postizanje ovulacije koriste klomifen citrat tj. selektivne modulatore estrogenskih receptora, letrozol koji spada u inhibitore aromataze te niske doze FSH. Hipogonadotropni hipogonadizam je poremećaj koji također uzrokuje anovulatornu neplodnost, no za razliku od PCOS-a indukcija ovulacije postiže se primjenom gonadotropina.

Jedna od glavnih prednosti ove metode nad HRT ciklusom je prisutnost funkcionalnog žutog tijela nakon postignute ovulacije koje dalje omogućava prirodan razvoj zametka i održavanje trudnoće. S obzirom na navedene sličnosti s prirodnim ciklusom, u stimuliranom ciklusu je također preporučeno mjerenje koncentracije hormona u urinu ili serumu te ultrazvučno praćenje endometrija i rasta folikula.

Određene studije pokazale su kako primjena agenasa za indukciju ovulacije u FET-u nema značajnijeg utjecaja kod žena s redovitim menstrualnim ciklusom i normalnom ovulacijom. Slične stope implantacije i broj živorođene djece pronađene su u prirodnim i stimuliranim ciklusima FET-a u kojima su za indukciju ovulacije korišteni klomifen citrat ili niske doze gonadotropina. (64,65) S druge strane, različite studije pokazale su prednost stimuliranih FET ciklusa, koji su u svojoj metodi koristili letrozol, nad HRT ciklusima kod anovulatornih pacijentica sa sindromom policističnih jajnika. Iako su potrebne dodatne studije za potvrdu prikupljenih rezultata, dobivene su

značajno veće stope živorođene djece te smanjen rizik od pobačaja, prijevremenog poroda i preeklampsije u žena podvrgnutim stimuliranom ciklusu FET-a. (66). U nedavno provedenoj sličnoj studiji gdje se kod pacijentica s PCOS-om koristila blaga stimulacija jajnika letrozolom za pripremu endometrija tijekom FET-a, stope živorođenih, trajnih trudnoća, kliničkih trudnoća i implantacije bile su bez značajnih razlika u odnosu na umjetni ciklus. Ipak, jedan od bitnijih rezultata istraživanja poput drastično niže stope pobačaja dokazan je u stimuliranim ciklusima FET-a. (67) Stoga, protokol stimuliran letrozolom može biti razuman izbor za pripremu endometrija prije FET-a kod žena s PCOS-om zbog ostvarivanja trudnoće u prirodnijim uvjetima koji pogoduju boljim ishodima trudnoće i smanjenju komplikacija vezanih uz nju.

8. ZAKLJUČAK

Optimalna metoda pripreme endometrija za FET do danas je ostala predmet velike rasprave. Trenutno nema većih dokaza koji bi podržali korištenje jedne metode pripreme u odnosu na drugu po pitanju uspješnosti implantacije zametka i ishoda trudnoće. Međutim, prirodni ciklus pokazao je zaštitno djelovanje prijenosa smrznutog zametka protiv dugoročnih obstetričkih komplikacija, prvenstveno hipertenzivnih poremećaja u trudnoći poput preeklampsije, za razliku od HRT ciklusa. Stvaranje funkcionalnog žutog tijela u prirodnim i stimuliranim ciklusima značajno doprinosi smanjenju navedenih komplikacija i boljoj prilagodbi majčinog organizma na ranu trudnoću. Također, uvođenje individualizirane suplementacije tijekom lutealne faze ciklusa trenutno otvara dodatne mogućnosti za poboljšanje ishoda trudnoće, no i dalje postoji potreba za dodatnim studijama koje bi obradile različite protokole FET-a i navedenu temu.

Cilj je odabrati optimalan protokol pripreme endometrija na temelju čimbenika rizika pacijentice poput redovitosti menstrualnog ciklusa i ovulacija. Odabir metode pripreme endometrija za FET trebao bi za svaku pacijenticu biti individualiziran kako bi se postigao željeni uspjeh liječenja.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svome mentoru dr. sc. Ivanu Bolanči na savjetima, uloženom trudu i vremenu prilikom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se svima koji su bili uz mene posljednjih šest godina i koji su sudjelovali u mom studentskom životu. Bez vaše podrške ne bih postala osoba kakva sam danas.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima Mladenu i Jasenki, bratu Luki, sestri Ivi i baki Zdenki na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi pružili tijekom pisanja ovog rada, ali i za vrijeme cijelog školovanja.

10. LITERATURA

1. Orešković S, Duić Ž, Ivanišević M, Juras J, Kalafatić D, Mišković B, i sur., ur. Williamsova Ginekologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2021.
2. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: e-Građani. Medicinski pomognuta oplodnja, 2021 - Sažetak statističke analize Godišnje izvješće o MPO aktivnostima u 2021. godini [pristupljeno 18.6.2024.].
Dostupno na:
<https://zdravlje.gov.hr/UserDocImages/2023%20OBJAVE/Godi%C5%A1nje%20izvje%C5%A1%C4%87e%20o%20MPO%20aktivnostima%20u%202021.%20godini.pdf>
3. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. Hum Reprod Update 2017;23:139–55.
4. Venetis CA. Pro: fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future? Hum Reprod 2022;37:1379–87.
5. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. Cochrane Database Syst Rev 2020;10: CD006359.
6. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? Hum Reprod Update 2018;24:35–58.

7. Moreno-Sepulveda J, Espinos JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021;42: 1131–45.
8. Zaat T, Zagers M, Mol F, Goddijn M, van Wely M, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;2:CD011184.
9. Roelens C, Racca A, Mackens S, Van Landuyt L, Buelinckx L, Gucciardo L, et al. Artificially prepared vitrified-warmed embryo transfer cycles are associated with an increased risk of pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online* 2022; 44:915–22.
10. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, Bulfoni A, Levi-Setti PE. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozenthawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;37:1619–41.
11. von Versen-Hoynck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, Martinez N, Conrad KP, Baker VL, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy. *Hypertension* 2019;73:680–90.
12. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Van de Vijver A, Racca A, Van Landuyt L, Tournaye H, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017;32:2234–42.
13. Wei D, Liu JY, Sun Y, Shi Y, Zhang B, Liu JQ, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1310–8.

14. Wong KM, van Wely M, Verhoeve HR, Kaaijk EM, Mol F, van der Veen F, et al. Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2021;36:998–1006.
15. Yoshinaga K. Blastocyst Implantation. Boston: Serono Symposia USA;1989.
16. Wang F, Wang Z, Ye Kyung Song, Ding J, Li H, Meng Q. Programmed frozen embryo transfer cycles are associated with a higher risk of abnormal placental development: a retrospective cohort study of singleton live births. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Jun 6;14.
17. Pape J, Levy J, von Wolff M. Early pregnancy complications after frozen-thawed embryo transfer in different cycle regimens: A retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2022 Dec 1;279:102–6.
18. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2018 Feb;109(2):330-342.e9.
19. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril* 2016;105:867–72.
20. Young JR, Jaffe RB. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:432.
21. Testart J, Frydman R, Feinstein MC, Thebault A, Roger M, Scholler R. Interpretation of plasma luteinizing hormone assay for the collection of mature

- oocytes from women: definition of a luteinizing hormone surge-initiating rise. *Fertil Steril* 1981;36:50–4.
22. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;87:607–12.
23. Mackens S, Stubbe A, Santos-Ribeiro S, Van Landuyt L, Racca A, Roelens C, et al. To trigger or not to trigger ovulation in a natural cycle for frozen embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2020;35:1073–81.
24. Gaggiotti-Marre S, Alvarez M, Gonzalez-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod* 2020;35:1623–9.
25. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, et al. IVF transfer of fresh or frozen embryos in women without polycystic ovaries. *N Engl J Med* 2018;378:137–47.
26. Wong KM, van Wely M, Verhoeve HR, Kaaijk EM, Mol F, van der Veen F, et al. Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2021;36:998–1006.
27. Steiner AZ, Paulson RJ. Oocyte donation. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:44–54.
28. Younis JS, Simon A, Laufer N. Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. *Fertil Steril* 1996;66:873–84.

29. von Versen-Hoynck F, Conrad KP, Baker VL. Which protocol for frozenthawed embryo transfer is associated with the best outcomes for the mother and baby? *Fertil Steril* 2021;115:886–7.
30. Chen Z, Legro R. Fresh versus frozen embryos in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:e42.
31. Yaron Y, Amit A, Mani A, Yovel I, Kogosowski A, Peyser MR, et al. Uterine preparation with estrogen for oocyte donation: assessing the effect of treatment duration on pregnancy rates. *Fertil Steril* 1995;63:1284–6.
32. Borini A, Dal Prato L, Bianchi L, Violini F, Cattoli M, Flamigni C. Effect of duration of estradiol replacement on the outcome of oocyte donation. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:185–90.
33. Bourdon M, Santulli P, Kefelian F, Vienet-Legue L, Maignien C, PocateCheriet K, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozenblastocyst transfer decreases the live birth rate. *Hum Reprod* 2018;33: 905–13.
34. Sekhon L, Feuerstein J, Pan S, Overbey J, Lee JA, Briton-Jones C, et al. Endometrial preparation before the transfer of single, vitrified-warmed, euploid blastocysts: does the duration of estradiol treatment influence clinical outcome? *Fertil Steril* 2019;111:1177–85.e3.
35. Racca A, Santos-Ribeiro S, Panagiotis D, Boudry L, Mackens S, Vos MD, et al. Short (seven days) versus conventional (fourteen days) estrogen priming in an artificial frozen embryo transfer cycle: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2021;36:280–1.
36. Chang EM, Han JE, Kim YS, Lyu SW, Lee WS, Yoon TK. Use of the natural cycle and vitrification thawed blastocyst transfer results in better in-vitro

- fertilization outcomes: cycle regimens of vitrification thawed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:369–74.
37. van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, De Vos M, Camus M, Stoop D, et al. Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary? *Reprod Biomed Online* 2014;29:588–94.
38. Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991;77:758–64.
39. Mackens S, Santos-Ribeiro S, Orinx E, De Munck N, Racca A, Roelens C, et al. Impact of serum estradiol levels prior to progesterone administration in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:255.
40. Cobo A, de los Santos MJ, Castello D, Gamiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril* 2012;98:1138–11346.e1.
41. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4399–404.
42. Escriba MJ, Bellver J, Bosch E, Sanchez M, Pellicer A, Remohí J. Delaying the initiation of progesterone supplementation until the day of fertilization does not compromise cycle outcome in patients receiving donated oocytes: a randomized study. *Fertil Steril* 2006;86:92–7.
43. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an

- analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 2022;117:792–800.
44. Franasiak JM, Ruiz-Alonso M, Scott RT, Simon C. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertil Steril* 2016;105:861–6.
45. Neumann K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Characterization of early pregnancy placental progesterone production by use of dydrogesterone in programmed frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online* 2020;40:743–51.
46. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD009154.
47. Shoham G, Leong M, Weissman A. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:15.
48. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B, 13 European centers. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril* 2014;101:112–9. e3.
49. Beltsos AN, Sanchez MD, Doody KJ, Bush MR, Domar AD, Collins MG. Patients' administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin®) compared to intramuscular progesterone for luteal phase support. *Reprod Health* 2014;11:78.

50. Devine K, Richter KS, Widra EA, McKeeby JL. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil Steril* 2018;109:266–75.
51. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2019;38: 249–59.
52. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN, et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2021;36:1821–31.
53. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2017;32:2152.
54. Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2018; 33:2212–21.
55. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:161–70.

56. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Hum Reprod* 2017;32:2437–42.
57. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod* 2021;36:683–92.
58. Yovich JL, Conceicao JL, Stanger JD, Hinchliffe PM, Keane KN. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. *Reprod Biomed Online* 2015;31:180–91.
59. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, et al. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021; 116:1534–56.
60. Cedrin-Dumerin I, Isnard T, Mahdjoub S, Sonigo C, Seroka A, Comtet M, et al. Serum progesterone concentration and live birth rate in frozenthawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium. *Reprod Biomed Online* 2019;38:472–80.
61. Alvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, Gonzalez-Foruria I, et al. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2021;36:1552–60.

62. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril* 2022;117:96–103.
63. Volovsky M, Pakes C, Rozen G, Polyakov A. Do serum progesterone levels on day of embryo transfer influence pregnancy outcomes in artificial frozenthaw cycles? *J Assist Reprod Genet* 2020;37:1129–35.
64. Kyrou D, Fatemi HM, Blockeel C, Stoop D, Albuarki H, Verheyen G, et al. Transfer of cryopreserved - thawed embryos in hCG induced natural or clomiphene citrate cycles yields similar live birth rates in normo-ovulatory women. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:683–9.
65. Peeraer K, Couck I, Debrock S, De Neubourg D, De Loecker P, Tomassetti C, et al. Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT. *Hum Reprod* 2015;30:2552–62.
66. Zhang Y, Wu L, Li TC, Wang CC, Zhang T, Chung JPW. Systematic review update and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials of ovarian stimulation versus artificial cycle for endometrial preparation prior to frozen embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2022;20:62.
67. Zeng MF, Zhou X, Duan JL. Stimulated cycle versus artificial cycle for frozen embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:294–9.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 28. srpnja 1999. godine gdje sam pohađala Osnovnu školu Petra Preradovića i XV. Gimanziju. Tijekom školovanja završila sam Osnovnu glazbenu školu Zlatka Balokovića na odjelu za klavir te se aktivno bavila različitim plesnim stilovima. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2018./2019. akademske godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na kolegijima Imunologija i Fiziologija tijekom akademske godine 2021./2022. Dobitnica sam STEM stipendije i Rektorove nagrade u interdisciplinarnom području. Sudjelujem u raznim izvannastavnim aktivnostima u okviru studija te aktivno volontiram u udruzi Bolnica za medvjediće. Pohađala sam Ljetnu školu otočne medicine 2023. godine. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim i francuskim jezikom.